

УДК 615.213.3

В. М. РУДІЧЕНКО¹, Д. В. РЕЙЗІН², В. І. РЕЙЗІН², А. Л. СОКОЛЕНКО¹¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна²Київська міська клінічна лікарня № 8, Київ, Україна/

Нестероїдні протизапальні препарати і ризики виразкування та інших ускладнень: деякі результати вивчення проблеми та власні клінічні спостереження

Резюме

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) мають широке застосування в клінічній практиці. Найпоширенішими серед призначених протизапальних препаратів, за даними наукової літератури, були «традиційні» НПЗП – 82,9 %, призначення селективних інгібіторів ЦОГ-2 було набагато рідкіснішим. Починаючи з первинної ланки основна увага при застосуванні названих препаратів має приділятися безпеці, особливо при хронічних станах, які потребують тривалого лікування. У контексті безпеки лікування розглядають також вплив на серцево-судинну систему та нирки, але, на думку багатьох авторів, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є найнебезпечнішими через їх високу частоту та тяжкість. На сьогодні ускладнення з боку нижніх відділів ШКТ демонструють очевидну тенденцію до зростання. Окремі дослідження довели, що понад 40 % хворобливих подій, пов'язаних з НПЗП, виникли в нижніх відділах ШКТ (в тонкій і товстій кишках). У статті висвітлено результати власних клінічних спостережень випадку множинних (вісім) перфорацій ШКТ при неконтрольованому самозастосуванні коморбідним пацієнтом різноманітних НПЗП. Вважаємо наданий опис демонстративним для обговорення під час практичних занять як державною, так і англійською мовами на додипломному та післядипломному рівнях.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), побічні дії, виразкування, перфорація, ентеропатія, первинна медична допомога

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) мають дуже широке застосування в клінічній практиці. Існують переконливі дані, що в усьому світі 30 мільйонів людей приймають НПЗП щодня, а в США порахували кількість рецептів – 111 мільйонів на рік на суму близько 480 мільйонів доларів [24]. Така тенденція спостерігається у більшості країн світу, наприклад, в Іспанії було проведено багатоцентрове обсерваційне довгострокове дослідження з проспективним збором даних від лікарів зі 158 різних амбулаторних клінік. Найпоширенішим типом серед призначених протизапальних препаратів були «традиційні» НПЗП – 82,9 %; селективні інгібітори ЦОГ-2 становили 13,1 % від усіх призначень. Серед пацієнтів, яким призначали НПЗП, 99,4 % додатково призначали інгібітори протонної помпи (ІПП), тоді як решті пацієнтів призначали антагоністи H₂-рецепторів 0,39 % або мізопростол 0,19 % [27].

За останні кілька років професійні організації, зокрема American College of Rheumatology – Американська колегія ревматології [23], EULAR, The European Alliance of Associations for Rheumatology – Європейський альянс ревматологічних асоціацій (раніше Європейська ліга проти ревматизму) [22] та у Standards for pain management services in the UK – Стандартах менеджменту болю в Об'єднаному королівстві [11], опублікували настанови з лікування, щоб допомогти лікарям у досягненні ефективного знеболювання. Основна увага приділяється безпеці, особливо при хронічних станах, які потребують тривалого лікування. У контексті безпеки лікування розглядають також вплив на серцево-су-

динну систему та нирки, але, на думку авторів, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є найнебезпечнішими через їх високу частоту та тяжкість [42, 51].

Несприятливі впливи НПЗП на ШКТ згадуються у кількох важливих дослідженнях [29, 37, 48], мета-аналізах [18, 38, 40] та Кокранівських оглядах [44]. У третини пацієнтів, які приймають НПЗП, розвиваються симптоми диспепсії (епігастральний дискомфорт, здуття живота, постпрандіальна нудота, ранне насичення тощо) та гастроезофагеального рефлюксу (печія і відрижка). Прийнято вважати, що такі симптоми не є прогностичними щодо пошкодження слизової оболонки, оскільки 20 % пацієнтів із симптомами мають нормальні результати езофагогастро-дуоденоскопії [32]. Однак близько 70 % пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП, мають ендоскопічні зміни (ерозії слизової оболонки, виразки та субепітеліальні крововиливи), незважаючи на те, що лише 10 % з них скаржаться на диспепсичні симптоми [32]. Тому автори наполягають на настороженості лікарів стосовно можливості того, що серйозні ускладнення виразки (такі як кровотеча та перфорація) можуть виникати без попередніх попереджувальних симптомів.

Протягом останнього десятиліття була помічена тенденція до зменшення випадків ускладнень, індукованих НПЗП, з боку ШКТ у пацієнтів з ревматизмом [49] і, відповідно, госпіталізацій. Натомість ускладнення з боку нижніх відділів ШКТ мають очевидну тенденцію до зростання [7, 26, 28, 55]. Наприклад, у дослідженні, в якому спостерігали за пацієнтами з артритом, було

виявлено, що 71 % пацієнтів мали ураження тонкої кишки після прийому НПЗП більше 3 місяців. При цьому в пацієнтів, які не приймали НПЗП, ураження тонкої кишки спостерігалось лише у 10 %. Частота кровотеч з нижніх відділів ШКТ, спричинених НПЗП, була вищою, ніж при ураженні верхніх відділів кишечника, викликаних прийомом НПЗП [15].

На початку 90-х років було опубліковано кілька обсерваційних досліджень і перше велике рандомізоване клінічне дослідження з профілактики виразкових ускладнень (дослідження MUCOSA (Misoprostol Ulcer Complication Outcomes Safety Assessment - Оцінка безпеки ускладнень виразки при застосуванні мізопростолу), яке стало підґрунтям до гіпотези, що НПЗП-асоційоване ураження ШКТ поширюється за межі дванадцятипалої кишки [47]. У пізнішому дослідженні VIGOR (Vioxx™ Gastrointestinal Outcomes Research – Дослідження Vioxx™ шлунково-кишкових наслідків) понад 40 % подій, пов'язаних з НПЗП, виникли в нижніх відділах ШКТ (в тонкій і товстій кишках) [25].

До запровадження нових методів, таких як капсульна [21] та балонна ендоскопія [54], діагноз ентеропатії, індукованої НПЗП, встановлювали переважно за допомогою непрямих методів, таких як дослідження екскреції з калом радіоактивно мічених нейтрофілів та еритроцитів [5] та тест на вміст кальпротектину в калі [50]. Кальпротектин – це білок, що виділяється активованими або пошкодженими гранулоцитами, моноцитами і макрофагами [43]. Через властивість стабільності у калі, фекальний кальпротектин трактується як біомаркер запальних захворювань шлунково-кишкового тракту [41]. Застосування фекального кальпротектину як маркера пошкодження нижніх відділів ШКТ через застосування НПЗП досить суперечливі. У дослідженні після 2 тижнів лікування диклофенаком у 68 % здорових добровольців з'явилися ознаки патології тонкої кишки *de novo* за даними капсульної ендоскопії, при чому 75 % з обстежених мали підвищений рівень фекального кальпротектину [35]. Але кореляція між рівнем кальпротектину в калі та результатами капсульної ендоскопії, і кореляція між різницею рівнів фекального кальпротектину між пацієнтами з розривами слизової оболонки та тими, хто не мав патології тонкої кишки, не була достовірною. В іншому дослідженні лікування ібупрофеном або целекоксибом протягом 2 тижнів у здорових добровольців значно підвищило рівень кальпротектину в калі, але не було виявлено достовірної кореляції між цим рівнем і кількістю розривів слизової оболонки тонкої кишки [13].

На жаль, на сьогодні не існує біомаркерів ентеропатії, спричиненої НПЗП, які можна було б використовувати як альтернативу прямій оцінці за допомогою капсульної або балонної ендоскопії, незважаючи на дороговартісність та трудомісткість цих методів. Застосування відеокапсульної ендоскопії дозволило точно кількісно оцінити частоту і види пошкоджень тонкої кишки. Серед пацієнтів, які тривалий час приймають НПЗП, були описані такі зміни в нижніх відділах ШКТ: запалення, ерозії слизової оболонки, підвищена проникність слизової оболонки та виразки, а також серйозніші клінічні наслідки, такі як перфорації та дивертикуліт [30]. Такі пошкодження слизової оболонки можуть призводити до прихованої тонкокишкової кровотечі, і, за даними авторів, прийом НПЗП є її першопричиною у 10–15 % пацієнтів із залізодефіцитною анемією [12].

Для мінімізації гастроінтестинальних ускладнень прийому НПЗП рекомендується застосувати системний підхід до лікування, який враховує індивідуальні особливості кожного пацієнта. Дані наукових джерел свідчать, що шлунково-кишковий ризик серед споживачів НПЗП відрізняється залежно від демографічних та клінічних характеристик кожного окремого пацієнта [24]. Серед факторів ризику розглядають тривале застосування та/або високі дози НПЗП (≥ 3 місяців), похилий вік (≥ 65 років), куріння, зловживання алкоголем, поточний стан здоров'я, супутні захворювання (серцево-судинні, захворювання нирок або печінки, діабет, артеріальна гіпертензія), супутній діагноз ревматоїдного артриту, прийом аспірину, антикоагулянтів, кортикостероїдів, селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну, інфекція *Helicobacter pylori*, наявність в анамнезі скарг, характерних для розладів ШКТ та госпіталізації через ускладнення з боку ШКТ [33].

Зважаючи на це, пацієнти з високим ризиком ускладнень з боку ШКТ повинні мати певні профілактичні стратегії. Серед таких стратегій розглядають комбіновану терапію НПЗП з гастропротекторними препаратами [9, 31]. ІПП призначають разом з НПЗП, зважаючи на їх антисекреторну активність [46].

Хоч дефіцит простагландину є загальним ключовим фактором для пошкоджень шлунково-кишкового тракту, спричинених НПЗП, між пошкодженнями проксимальних та дистальних відділів існують різні патофізіологічні механізми. Вважається, що НПЗП-ентеропатія не є рН-залежним явищем, що й пояснює неспроможність ІПП захистити тонку кишку [45]. Шлункова кислота відіграє роль у спричиненому НПЗП пошкодженні верхніх відділів ШКТ, тоді як у патогенезі НПЗП-ентеропатії не має основного значення [20, 53]. Застосування ж ІПП підвищує рН шлункового соку і, таким чином, змінює мікробіом кишечника через збільшення кількості грамнегативних бактерій [16, 17, 34, 36, 53] і може сприяти ентеропатії, спричиненій НПЗП [4]. Зміни в мікробіоті можуть спричинити зсув у бік утворення токсичніших метаболітів НПЗП, які в кінцевому підсумку підвищують проникність кишечника та запалення слизової оболонки [3, 19, 39]. У здорових добровольців [13, 14, 35] та пацієнтів [15] омепразол не запобігав НПЗП-асоційованому пошкодженню кишечника за даними капсульної ендоскопії.

Інша тактика для запобігання НПЗП-асоційованих уражень кишечника передбачає застосування НПЗП, які є селективними до ЦОГ-2 [9, 44]. У дослідженні CONDOR (Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis – Порівняння целекоксибу та омепразолу з диклофенаком у пацієнтів з остеоартритом та ревматоїдним артритом) кількість пацієнтів з клінічно значущими подіями у всьому ШКТ була значно більшою у тих, хто приймав диклофенак у комбінації з омепразолом, порівняно з пацієнтами, які приймали целекоксиб [8]. Також у Кокранівському мета-аналізі щодо терапії больового синдрому при подагрі, побічних явищ з боку ШКТ при застосуванні коксибів, порівняно з неселективними НПЗП, було 6 % у групі коксибів, порівняно з 14 % у групі неселективних НПЗП [52]. Прийом целекоксибу асоціювався з нижчим ризиком клінічно значущих подій у верхніх та нижніх відділах ШКТ, ніж прийом нестероїдних протизапальних засобів [10]. Постає проблема, чи можна

перенести дані щодо безпеки цефеккоксибу в нижніх відділах ШКТ на інші селективні інгібітори ЦОГ-2, оскільки НПЗП-асоційоване пошкодження слизової оболонки нижніх відділів ШКТ залежить від фізико-хімічних властивостей та ентєрогепатичної циркуляції окремих НПЗП [45].

Найкраща стратегія профілактики ускладнень з боку нижніх відділів ШКТ при застосованні НПЗП ще не визначена, що і є приводом для подальших досліджень та наукових оглядів.

Мета роботи – на прикладі клінічного випадку ілюструвати, що своєчасність контролю можливих ризиків вираження при значному споживанні НПЗП повинна враховуватися починаючи з етапу первинної ланки для успішності роботи наступних ланок надання допомоги в реалізації програми ведення пацієнтів, що ми намагаємось постійно запроваджувати при проведенні практичних занять державною та англійською мовами на додипломному та післядипломному етапах підготовки лікарів загальної практики-сімейної медицини з використанням накопичених нами описів **в результаті** власних клінічних спостережень [1, 2].

Надаємо **результати** власних клінічних спостережень випадку множинних (вісім) перфорацій ШКТ при неконтрольованому самозастосованні коморбідним пацієнтом різноманітних НПЗП. Вважаємо наданий опис демонстративним для обговорення під час практичних занять як державною, так і англійською мовами. Спостереження зроблені нами в Київській міській клінічній лікарні № 8, на базі якої ми проводили підготовку лікарів на додипломному та післядипломному етапах державною та англійською мовами. Вважаємо доречним у процесі викладання онлайн та офлайн застосовувати не тільки поширені, а й рідкісні клінічні стани та аспекти їх лікування [1, 2].

Пацієнт П., чоловік, 73 роки, 28.12.2022 госпіталізований до Київської міської клінічної лікарні № 8 зі скаргами на раптові біль та набряк І плесно-фалангового суглоба; відсутність сечовиділення 3 дні, пастозність нижніх кінцівок, задишку. Постійно приймав валсартан 160 мг 1 раз на день, метформін 1000 мг 1 раз на день, небіволл 5 мг 1 раз на день, клопідогрель 75 мг 1 раз на день, диклофенак 3–4 рази на тиждень від болю. Мав діагностовану подагру більше 10 років тому та встановлений діагноз цукрового діабету більше 15 років тому. ВІЛ, гепатити, туберкульоз заперечував. Для зняття больового синдрому приймав численні комбінації нестероїдних протизапальних засобів із порушенням максимального допустимого дозування та кратності прийому.

Status praesens objectivus (на момент госпіталізації): загальний стан хворого тяжкого ступеня. Хворий у свідомості. Положення в ліжку вимушене лежаче, хворий не рухливий. Правильної статури, підвищеного харчування, статура гіперстенічна, вага 160 кг, зріст 176 см. Сатурація 90 %.

Шкіра і видимі слизові блідо-рожевого забарвлення. Наявні численні щільні вузлики жовтуватого кольору з видимою поверхневою васкуляризацією на мочках вух, над поверхнею суглобів. Патологічних висипань не виявлено. Периферичні лімфовузли не збільшені. Були відмічені пастозність гомілок і набряк та гіперемія І плесно-фалангового суглоба правої нижньої кінцівки. Серцеві тони ритмічні, приглушені. АТ – 180/100 мм рт. ст., пульс – 92 уд. за хв, ритмічний, однакового наповнення і напруження. У легенях жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах. Язик сухий, обкла-

дений білим нальотом. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок великого шару підшкірно-жирової клітковини, помірно здутий, в акті дихання участі не бере, при пальпації чутливий. Симптом Щоткіна – Блумберга негативний. Печінка не збільшена, жовчний міхур не пальпується. Акт дефекації – в межах норми. Аускультативно перистальтика не вислуховується за рахунок великого шару підшкірно-жирової клітковини. Нирки не пальпуються. Симптом Пастернацького по обидва боки негативний. Сечовипускання відсутнє протягом трьох днів.

Результати деяких лабораторних аналізів пацієнта П. представлені в таблицях нижче (1–10).

Таблиця 1. Результати загального аналізу крові хворого при госпіталізації (29.12.22)

Показник	Результат	Референтні значення
Гемоглобін, г/л	89,0	120,0–160,0
Еритроцити, Т/л	2,2	3,9–5,0
Кольоровий показник	1,2	0,8–1,1
Гематокрит, %	29	36–48
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	253,0	180,0–320,0
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	3,2	4,0–9,0
Паличкоядерні нейтрофіли, %	10	2–5
Сегментоядерні нейтрофіли, %	60	49–65
Лімфоцити, %	26	24–39
Моноцити	4	4–9
ШОЕ, мм/год	66,0	2–15
Макроцитоз	Помірно виражений	Не виявлено

Таблиця 2. Результати біохімічного обстеження крові хворого (29.12.2022)

Показник	Значення	Референтні значення
Білірубін загальний, мкмоль/л	8,0	8,5–20,5
прямий, мкмоль/л	0,0	25 %
непрямий, мкмоль/л	8,0	75 %
АЛТ, ОД	19	до 42
АСТ, ОД	19	до 32
Загальний білок, г/л	61,0	65–85
Сечовина, ммоль/л	11,0	2,3–8,3
Сечова кислота, мкмоль/л	540,0	210,0–420,0
Креатинін, мкмоль/л	260,0	44,0–110,0
Загальний холестерин, ммоль/л	3,9	3,9–6,2
K ⁺ , ммоль/л	4,8	3,5–5,5
Na ⁺ , ммоль/л	140,0	135–155
Cl ⁻ , ммоль/л	105,0	до 108,0
Ca ²⁺ іонізований, ммоль/л	1,24	1,1–1,35

Таблиця 3. Результати клінічного дослідження загального аналізу сечі при госпіталізації (29.12.2022)

Показник	Значення	Референтні значення
Колір	Світло-жовтий	Світло-жовтий
Прозорість	Слабко каламутна	Прозора
Відносна густина	1005	1005–1028
Реакція	5,5	5,5–7,2
Білок	Не виявлено	Не виявлено
Глюкоза	Не виявлено	Не виявлено
Кетонові тіла	Не виявлено	Не виявлено
Уробілінові тіла	Не виявлено	Не виявлено
Білірубін	Не виявлено	Не виявлено
Еритроцити	До 10 в полі зору	1–2 в полі зору
Лейкоцити	2–3 в полі зору	2–8 в полі зору
Епітелій	Не виявлено	Поодинокий в полі зору
Циліндри	Поодинокі гіалінові	Поодинокі гіалінові
Бактерії	Не виявлено	Не виявлено
Солі	Урати незначна кількість	Не виявлено
Слиз	Поодинокий	Поодинокий

Таблиця 4. Результати коагулограми пацієнта при госпіталізації (29.12.2022)

Показник	Значення	Референтні значення
Протромбінова активність, %	83	90–105
Тромбіновий час, с	15	15+1
МНО	1,23	0,93–1,14

Таблиця 5. Результати загального аналізу крові хворого (02.01.23)

Показник	Результат	Референтні значення
Гемоглобін, г/л	104	120,0–160,0
Еритроцити, Т/л	2,7	3,9–5,0
Кольоровий показник	1,15	0,8–1,1
Гематокрит, %	32	36–48
Тромбоцити	$254,0 \times 10^9 / \text{л}$	$180,0–320,0 \times 10^9 / \text{л}$
Лейкоцити	$4,0 \times 10^9 / \text{л}$	$4,0–9,0 \times 10^9 / \text{л}$
Еозинофіли	1	2–4
Паличкоядерні нейтрофіли, %	12	2–5
Сегментоядерні нейтрофіли, %	42	49–65
Лімфоцити, %	37	24–39
Моноцити, %	8	4–9

Таблиця 6. Результати біохімічного обстеження крові хворого (2.01.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Сечовина, ммоль/л	11,5	2,3–8,3
Креатинін, мкмоль/л	135,0	44,0–110,0
K ⁺ , ммоль/л	4,0	3,5–5,5
Na ⁺ , ммоль/л	144,0	135–155
Cl ⁻ , ммоль/л	106,0	до 108,0
Ca ²⁺ іонізований, ммоль/л	1,01	1,1–1,35
Залізо крові, ммоль/л	8,4	7,5–28,0

Таблиця 7. Результати лабораторного обстеження крові (02.01.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Тиреотропний гормон, мкОд/мл	2,647	0,4–4,85
Феритин, нг/мл	275,20	22–322
Глікований гемоглобін, %	6,8	4,5–5,6
Фолієва кислота, нг/мл	3,0	>5,38
Еритропоетин, мОд/мл	34,3	3,5–17,6
Трансферин, г/л	2,07	2,15–3,6
Ціанкобаламін, пг/мл	735,0	187–883

Таблиця 8. Результати клінічного дослідження загального аналізу сечі (05.01.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Колір	Світло-жовтий	Світло-жовтий
Прозорість	Каламутна	Прозора
Відносна густина	1021	1005–1028
Реакція	5,5	5,5–7,2
Білок	Сліди	Не виявлено
Глюкоза	+	Не виявлено
Кетонові тіла	Не виявлено	Не виявлено
Уробілінові тіла	Не виявлено	Не виявлено
Білірубін	Не виявлено	Не виявлено
Еритроцити	2–3 в полі зору	–2 в полі зору
Лейкоцити	2–3 в полі зору	2–8 в полі зору
Епітелій	Не виявлено	Поодинокий в полі зору
Циліндри	Поодинокі гіалінові	Поодинокі гіалінові
Бактерії	Не виявлено	Не виявлено
Солі	Урати помірна кількість	Не виявлено
Слиз	Поодинокий	Поодинокий

Таблиця 9. Результати біохімічного обстеження крові хворого (10.01.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Сечовина, ммоль/л	8,3	2,3–8,3
Креатинін, мкмоль/л	122,0	44,0–110,0
K ⁺ , ммоль/л	3,9	3,5–5,5
Na ⁺ , ммоль/л	142,0	135–155
Cl ⁻ , ммоль/л	98,0	до 108,0
Ca ²⁺ , іонізований, ммоль/л	1,15	1,1–1,35

Таблиця 10. Загальний аналіз крові хворого (11.01.23)

Показник	Результат	Референтні значення
Гемоглобін, г/л	111	120,0–160,0
Еритроцити, Т/л	3,4	3,9–5,0
Гематокрит, %	34	36–48
Тромбоцити	210,0×10 ⁹ /л	180,0–320,0×10 ⁹ /л
Лейкоцити	4,0×10 ⁹ /л	4,0–9,0×10 ⁹ /л
Паличкоядерні нейтрофіли, %	6	2–5
Сегментоядерні нейтрофіли, %	18	49–65
Лімфоцити, %	40	24–39
Моноцити, %	35	4–9
ШОЕ, мм/год	50	2–15

Результати деяких інструментальних досліджень пацієнта П.:

- рентгенографія ОГК (28.12.22): ознаки пневмосклерозу;
- УЗД ОЧП (28.12.22): дифузні зміни паренхіми печінки. Хронічний холецистит. Дифузні зміни паренхіми нирок;
- ЕГДС (04.01.23): ерозивна гастропатія;
- ЕКГ (28.12.22): ритм синусовий, правильний, ЧСС – 73 уд/хв. ЕВС – горизонтальне положення.

Консультація ендокринолога (29.12.22): цукровий діабет, тип II, стадія субкомпенсації. Подагра, суглобово-вісцеральна форма з множинними ураженнями суглобів.

На основі клінічних даних, лабораторних та інструментальних обстежень, наведених нижче, консультацій суміжних спеціалістів було встановлено діагноз: подагра, суглобово-вісцеральна форма з множинними ураженнями суглобів. Період загострення. Хронічна хвороба нирок IV стадії. Вторинна фоліоводефіцитна анемія середньої тяжкості. Гіпертонічна хвороба III ступеня, ризик 4, III стадії. ІХС: дифузний кардіосклероз. СН ІІА стадії. ФК ІІ. Цукровий діабет, тип II, стадія субкомпенсації. Ожиріння 3 ступеня.

Проведене лікування: бетаметазон та диклофенак в/м для зняття больового синдрому, алопуринол, магнію сульфат, розчин Рінгера, фіз. розчин, фуросемід, кальцію глюконат, небіволон, молсидомін, омепразол, дапагліфозин, фолієва кислота, метформін, інсулін.

Лікувальні і трудові рекомендації: спостереження сімейного лікаря, ендокринолога, кардіолога, нефролога. Контроль креатиніну, гемоглобіну.

Був рекомендований прийом таких препаратів: дапагліфазин 10 мг 1 таблетка вранці – тривало; торасемід 5 мг 1 раз на добу; алопуринол 100 мг 1 таблетка 2 рази на добу – тривало; небіволон 5 мг 1 таблетка в обід – тривало; молсидомін 2 мг 1 таблетка 2 рази на день – тривало; метформін 500 мг 1 таблетка 2 рази на день – тривало; омепразол 40 мг 1 капсула за 40 хв до їди – тривало; фолієва кислота 2 мг 2 таблетки 2 рази на день – 1 місяць.

На тлі проведеного лікування стан хворого покращився. Був виписаний з відділення у задовільному стані. Проте амбулаторний прийом ліків не продовжив, рекомендації виконував вибірково. Вдома порушив дієту – спожив багато м'яса з пивом, що стало тригером сильного больового синдрому на наступний день. Задля полегшення, зі слів родичів, почав приймати комбінації НПЗП, порушуючи гранично допустимі концентрації, кратність прийому.

22.01.23 зранку пацієнт П. поскаржився на посилення больового синдрому, був доставлений до приймального відділення КМКЛ № 8. Скаржився на болі по всьому животу, сухість у роті, загальну кволість, затримку сечі протягом 3 днів, відсутність випорожнення протягом 3 днів. Anamnesis morbi: захворів 3 доби тому, коли з'явився біль у животі.

При огляді: хворий в свідомості, положення в ліжку вимушене. Шкіра та видимі слизові бліді, пульс 118 ударів за хвилину, артеріальний тиск 90/80 мм рт. ст. Тони серця ослаблені, при аускультатії – ослаблене везикулярне дихання. Живіт симетричний, над усією поверхнею – тимпаніт. При перкусії печінкова тупість не визначається. Симптоми подразнення очеревини та симптом Щоткіна – Блюмберга позитивні. Сечовиділення та випорожнення відсутні 3 дні.

Per rectum: шкірні покриви періанальної ділянки не змінені. Тонус сфінктера збережений. На відстані 7 см патології не виявлено. Відзначається деяка болючість передньої стінки. На рукавичці: сліди калу звичайного кольору та консистенції.

Було проведено УЗД органів малого таза: в сечовому міхурі визначалось до 50 мл сечі. Було встановлено сечовий катетер та отримано 30 мл сечі жовто-прозорого кольору.

За даними оглядової рентгенографії черевної порожнини хворого в положенні лежачи на лівому боці виявлено скупчення вільного газу під куполом діафрагми (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенограма хворого П., виконана через виражений больовий синдром, в положенні лежачи на лівому боці: скупчення вільного газу під куполом діафрагми.

Результати деяких лабораторних аналізів пацієнта П. наведено в таблицях 11–15, на рисунках.

Таблиця 11. Результати моніторингу глюкози пацієнта

Дата	Значення, ммоль/л	Референтні значення, ммоль/л
28.12.22	7,5	4,1–5,9
29.12.22	8,7	
02.01.23	5,9	
05.01.23	10,1	
11.01.23	7,2	
22.01.23	13,3	

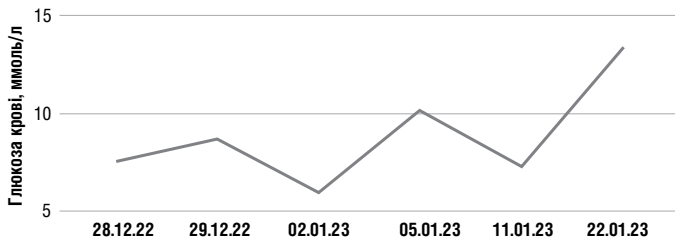


Рис. 2. Динаміка показників глюкози пацієнта, ммоль/л

Таблиця 12. Результати моніторингу швидкості клубочкової фільтрації та креатиніну

Дата	Креатинін, мкмоль/л	ШКФ за СКД-ЕПІ, мл/хв/1,73 м ²
29/12/2022	260,0	21,78
30/12/2022	216,0	27,2
02/01/2023	135,0	47,81
10/01/2023	122,0	53,99
22/01/2023	165,0	37,58

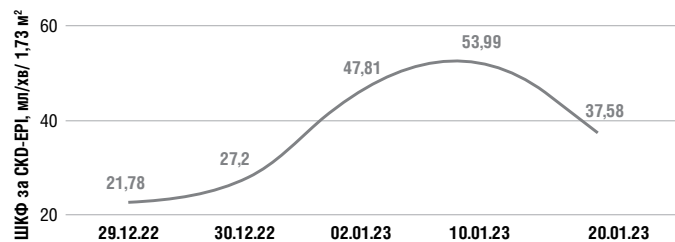


Рис. 3. Динаміка показників швидкості клубочкової фільтрації за СКД-ЕПІ

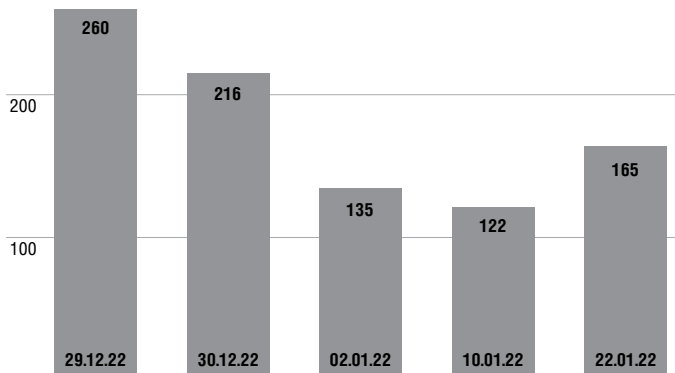


Рис. 4. Динаміка показників креатиніну

Таблиця 13. Результат клінічного аналізу крові хворого при госпіталізації (22.01.2023)

Показник	Результат	Референтні значення
Гемоглобін, г/л	106,0	120,0–160,0
Еритроцити, Т/л	3,1	3,9–5,0
Гематокрит, %	33	36–48
Тромбоцити	288,0×10 ⁹ /л	180,0–320,0×10 ⁹ /л
Лейкоцити	42,7,0×10 ⁹ /л	4,0–9,0×10 ⁹ /л
Сегментоядерні нейтрофіли, %	85	49–65
Лімфоцити, %	3	24–39
Моноцити, %	11	4–9

Таблиця 14. Результат біохімічного обстеження хворого при поступленні (22.01.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Білірубін загальний, мкмоль/л	24,0	8,5–20,5
прямий, мкмоль/л	16,0	25 %
непрямий, мкмоль/л	8,0	75 %
АЛТ, ОД	45	до 42
АСТ, ОД	76	до 32
Загальний білок, г/л	61,0	65–85
Сечовина, ммоль/л	18,4	2,3–8,3
Креатинін, мкмоль/л	165	44,0–110,0
К ⁺ , ммоль/л	3,7	3,5–5,5
Na ⁺ , ммоль/л	139,0	135–155
Cl ⁻ , ммоль/л	102,0	до 108,0

Таблиця 15. Результати коагулограми пацієнта при госпіталізації (22.01.2023)

Показник	Значення	Референтні значення
Протромбінова активність, %	73	90–105
Тромбіновий час, с	20	15+1
МНВ	1,23	0,93–1,14

Встановлено діагноз: перфорація порожнистого органа. Перитоніт. Гостра ниркова недостатність.

Супутній: подагра, суглобово-вісцеральна форма з множинними ураженнями суглобів. Хронічна хвороба нирок IV стадії. Гіпертонічна хвороба III ступеня, ризик 4, III стадії. ІХС: дифузний кардіосклероз. СН ІІА стадії. ФК ІІ. Цукровий діабет, тип ІІ, стадія субкомпенсації. Ожиріння 3 ступеня. Вторинна фолієводефіцитна анемія середньої тяжкості.

22 січня 2023 року хворому за життєвими показаннями була проведена ургентна операція: лапаротомія, резекція тонкої клубової кишки, санація та дренаж черевної порожнини.

Під загальним знеболюванням після обробки операційного поля проведена середня лапаротомія. Під час операції виявлено



Рис. 5 (а, б, в). Множинні перфоративні отвори діаметром від 2,0 до 18 міліметрів у дистальній частині тонкої кишки.

поширений фібринозно-гнійний перитоніт, множинні (вісім) перфоративні отвори – ділянки діаметром від 2,0 до 18,0 міліметрів у дистальній частині тонкої кишки протягом 1,0 м від ілеоцекального кута (рис. 5 а, б, в) Виконана резекція тонкої (клубової) кишки. Санация та дренування черевної порожнини.

Після оперативного втручання відмічено, що загальний стан хворого вкрай тяжкий з негативною динамікою. Живіт збільшений в розмірах за рахунок вираженої підшкірно-жирової клітковини, чутливий при пальпації. Перистальтика кишечника не вислуховувалася. Проводилися інфузійна терапія згідно з листком призначень та безперервний кардіомоніторинг.

Не дивлячись на безперервну інфузію дофаміну і мезатону 15 мг/кг/хв, артеріальний тиск продовжував знижуватись до 50/30 мм рт. ст. На фоні ШВЛ та інфузій вазопресорів у хворого сталася зупинка серцевої діяльності.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Рішення хірурга щодо ампутації після відмороження – основа наступної успішної діяльності лікаря загальної практики-сімейної медицини (власні клінічні спостереження й досвід викладання державною та англійською мовами) / Д. В. Рейзін, В. І. Рейзін, В. М. Рудіченко, А. Л. Соколенко // Ліки України. – 2022. – № 5–6. – С. 33–37.
2. Рудіченко В. М. Випадок візуалізованого гіперпневматозу товстого кишечника, який супроводжується розгорнутою клінічною симптоматикою, спричиною синдромом Хілаїдіті та долікозімою / В. М. Рудіченко, Т. О. Лебідь // Сучасна гастроентерологія. – 2018. – № 1. – С. 88–93.
3. Ajouz H. Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer / H. Ajouz, D. Mukherji, A. Shamseddine // World. J. Surg. Oncol. – 2014. – No. 12. – P. 164.
4. Small intestinal injury caused by NSAIDs/aspirin: finding new from old / T. Arakawa, T. Watanabe, T. Tanigawa [et al.] // Curr. Med. Chem. – 2012. – No. 19. – P. 77–81.
5. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drug / I. Bjarnason, G. Zanelli, P. Prouse [et al.] // Lancet. – 1987. – No. 2. – P. 711–714.
6. Time course and pattern of blood loss with ibuprofen treatment in healthy subjects / B. Bowen, Y. Yuan, C. James [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – No. 3. – P. 75–82.
7. Time trends and outcome of gastrointestinal bleeding in the Veneto region: a retrospective population based study from 2001 to 2010 / L. Cavallaro, F. Monica, B. Germana [et al.] // Dig. Liver Dis. – 2014. – No. 46. – P. 313–317.
8. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial / F. Chan, A. Lanas, J. Scheiman [et al.] // Lancet. – 2010. – No. 376. – P. 173–179.
9. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial / F. Chan, V. Wong, B. Suen [et al.] // Lancet. – 2007. – No. 369. – P. 1621–1626.
10. GI-reasons: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial / B. Cryer, C. Li, L. Simon [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2013. – No. 108. – P. 392–400.
11. Faculty of pain medicine. Core standards for pain management services in the UK. – Second Edition, 2021. – 145 p.
12. British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anemia / A. Goddard, M. James, A. McIntyre, B. Scott // Gut. – 2011. – No. 60. – P. 1309–1316.
13. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy / J. Goldstein, G. Eisen, B. Lewis [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – No. 25. – P. 1211–1222.
14. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo / J. Goldstein, G. Eisen, B. Lewis [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – No. 3. – P. 133–141.
15. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users / D. Graham, A. Opekun, F. Willingham, W. Qureshi // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – No. 3. – P. 55–59.
16. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits / K. Gwee, V. Goh, G. Lima, S. Setia // J. Pain Res. – 2018. – No. 11. – P. 361–374.
17. The impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the small intestinal epithelium / O. Handa, Y. Naito, A. Fukui [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2014. – No. 54. – P. 2–6.
18. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis / D. Henry, L. Lim, L. Garcia Rodriguez [et al.] // BMJ. – 1996. – No. 312. – P. 1563–1566.
19. Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice / Y. Higashimura, Y. Naito, T. Takagi [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2016. – No. 310. – P. 367–375.
20. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs / R. Hunt, A. Lanas, D. Stichtenoth, C. Scarpignato // Ann. Med. – 2009. – No. 41. – P. 423–437.
21. Wireless capsule endoscopy / G. Iddan, G. Meron, A. Glukhovskiy [et al.] // Nature. – 2000. – No. 405. – 417 p.
22. Update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis / M. Kloppenburg, F. Kroon, F. Blanco [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – No. 78. – P. 16–24.
23. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee / S. Kolasinski, T. Neogi, M. Hochberg [et al.] // Arthritis & Rheum. – 2020. – No. 72. – P. 220–233.
24. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient / L. Laine // Gastroenterol. – 2001. – No. 120. – P. 594–606.
25. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use / L. Laine, L. Connors, A. Reicin [et al.] // Gastroenterol. – 2003. – No. 24. – P. 288–292.
26. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009 / L. Laine, H. Yang, S. Chang, C. Datto // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – No. 107. – P. 1190–1195.
27. Prescription of and adherence to non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents in at-risk gastrointestinal patients / A. Lanas, M. Polo-Tomas, P. Roncales [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – No. 107. – P. 707–714.
28. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice / A. Lanas, Garc L. ia-Rodriguez, M. Polo-Tomas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – No. 104. – P. 1633–1641.
29. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use / A. Lanas, M. Perez-Aiso, F. Feu [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – No. 100. – P. 85–93.

30. Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications / A. Lanas, F. Sopena // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2009. – No. 38. – P. 333–352.
31. Lanza F. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F. Lanza, F. Chan, E. Quigley // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – No. 104. – P. 728–738.
32. Larkai E., Smith J., Lidsky M., Graham D. Gastrointestinal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use / E. Larkai, J. Smith, M. Lidsky, D. Graham // *Am. J. Gastroenterol.* – 1987. – No. 82. – P. 1153–1158.
33. Prescription pattern of NSAIDs and the prevalence of NSAID-induced gastrointestinal risk factors of orthopaedic patients in clinical practice in Korea / S. Lee, C. Han, I. Yang, C. Ha // *J. Korean Med. Sci.* – 2011. – No. 26. – P. 562 p.
34. Mahmoud Y. Spirulina ameliorates aspirin-induced gastric ulcer in albino mice by alleviating oxidative stress and inflammation / Y. Mahmoud, E. Abd El-Ghffar // *Biomed Pharmacother.* – 2019. – No. 109. – P. 314–321.
35. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy / L. Maiden, B. Thjodleifsson, A. Theodors [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – No. 128. – P. 1172–1178.
36. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine / W. Marlicz, I. Loniewski, D. Grimes, E. Quigley // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – No. 89. – P. 1699–1709.
37. Moore R. The hidden costs of arthritis treatment and the cost of new therapy—the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy / R. Moore. // *Rheumatol. (Oxford).* – 2002. – No. 41. – P. 7–15, 35–42.
38. Moore R. Faecal blood loss with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors: systematic review of randomized trials using autologous chromium-labelled erythrocytes / R. Moore, S. Derry, H. McQuay // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – No. 10. – P. 7.
39. Murakami Y. High-fat diet-induced intestinal hyperpermeability is associated with increased bile acids in the large intestine of mice / Y. Murakami, S. Tanabe, T. Suzuki // *J. Food Sci.* – 2016. – No. 81. – P. 216–222.
40. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs / J. Ofman, C. MacLean, W. Straus [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2002. – No. 29. – P. 804–812.
41. Faecal Calprotectin / W. Pathirana, S. Chubb, M. Gillett [et al.] // *Clin. Biochem. Rev.* – 2018. – No. 39. – P. 77–90.
42. Radi Z. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs / Z. Radi, K. Khan // *J. Toxicol. Sci.* – 2019. – No. 44. – P. 373–391.
43. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study / A. Roseth, M. Fagerhol, E. Aadland [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – No. 27. – P. 793–798.
44. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials / A. Rostom, G. Wells, P. Tugwell [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – No. 27. – P. 2203–2214.
45. Scarpignato C. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention / C. Scarpignato, R. Hunt // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2010. – No. 39. – P. 433–464.
46. Scarpignato C. Prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-duodenal damage: rationale for the use of antisecretory compounds / C. Scarpignato, I. Pelosini // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – No. 31. – P. 72.
47. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. Silverstein, D. Graham, J. Senior [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – No. 123. – P. 241–249.
48. Singh G. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective – arthritis, rheumatism, and aging medical information system / G. Singh, R. Rosen // *J. Rheumatol. Suppl.* – 1998. – No. 51. – P. 8–16.
49. Decreasing incidence of symptomatic gastrointestinal ulcers and ulcer complications in patients with rheumatoid arthritis / K. Steen, M. Nurmohamed, I. Visman [et al.] // *Am. Rheumatol. Dis.* – 2008. – No. 67. – P. 256–269.
50. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test / J. Tibble, G. Sigthorsson, R. Foster [et al.] // *Gut.* – 1999. – No. 45. – P. 362–366.
51. Utzeri E. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease / E. Utzeri, P. Usai // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – No. 23. – P. 3954–3963.
52. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout / C. van Durme, M. Wechalekar, R. Landewe [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2021. – P. 93.
53. Wallace J. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies / J. Wallace // *Br. J. Pharmacol.* – 2012. – No. 165. – P. 67–74.
54. Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y. [et al.] Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method / H. Yamamoto, Y. Sekine, Y. Sato [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2001. – No. 53. – P. 216–220.
55. Zhao Y. Hospitalizations for gastrointestinal bleeding in 1998 and 2006: statistical brief 65. Healthcare cost and utilization project (HCUP) statistical briefs / Y. Zhao, W. Encinosa // *Agency for Health Care Policy and Research* – 2008. – 12 p.

Summary

Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risks of ulceration and other complications: some results of the problem investigation and own clinical observations

V. M. Rudichenko¹, D. V. Reizin², V. I. Reizin², A. L. Sokolenko¹

¹National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

²Kiev city clinical hospital № 8, Kyiv, Ukraine

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in clinical practice. Most widely used among them are “traditional” NSAIDs – 82,9%, administration of selective COG-2 inhibitors was much less numerous. Starting from the primary care main attention upon using of mentioned drugs should be paid to safety, especially at chronic states, which require prolonged treatment. Safety should be in the center of attention considering influences on heart-and-vessel system and kidney. But mainly authors consider side effects on gastrointestinal tract, because of high spreading and severity. Moreover, side effects from lower segments of gastrointestinal tract demonstrate obvious trend for increasing. Some scientific results proved, that more than 40 % of injuries connected with NSAIDs appeared in lower segments of gastrointestinal tract (small intestine and bowel). The article provides the results of own clinical observations of the case with multiple (eight) perforations of gastrointestinal tract upon uncontrolled self administered different NSAIDs by the multiply comorbid patient. We consider such a description demonstrative during practical classes in state and English languages at pre- and postgraduate levels.

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), side effects, ulceration, perforation, enteropathy, primary care